

ADHESIVE PATCH

Publication number: JP4261911 (B2)

Publication date: 2009-05-13

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:


- international: A61K47/32; A61K9/70; A61K31/216; A61K31/437;
A61K31/48; A61P13/00; A61P25/16; A61K47/32;
A61K9/70; A61K31/21; A61K31/4353; A61K31/48;
A61P13/00; A61P25/00


- European: A61K9/70E; A61K31/216; A61K31/48; A61K47/32


Application number: JP20020569120T 20020307


Priority number(s): JP20010063767 20010307; WO2002JP02142 20020307


Also published as:

 EP1366762 (A1)

 US2004096491 (A1)

 WO02069942 (A1)

 CN1499962 (A)

 CN1250206 (C)

more >>

Abstract not available for JP 4261911 (B2)

Abstract of corresponding document: **EP 1366762 (A1)**

A patch agent of the present invention comprises a support, and an adhesive layer laid on the support and containing an adhesive base and a drug, wherein the adhesive base contains an acrylic polymer substantially having no carboxyl and no hydroxyl in molecules thereof, and a rubber-based polymer, so as to achieve sufficiently high skin permeability of the drug and preparation properties. Accordingly, the present invention enables administration of the drug through skin to be implemented with drug administration effect at a sufficiently high level and on a stable basis.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4261911号

(P4261911)

(45) 発行日 平成21年5月13日 (2009. 5. 13)

(24) 登録日 平成21年2月20日 (2009. 2. 20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/70 (2006. 01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 31/216 (2006. 01)

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 13/00 (2006. 01)

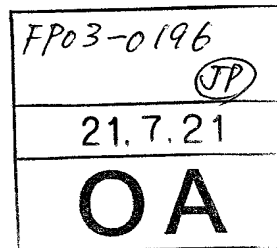
A 6 1 P 13/00

請求項の数 2 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569120 (P2002-569120)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月7日 (2002. 3. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/002142
 (87) 国際公開番号 W02002/069942
 (87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002. 9. 12)
 審査請求日 平成16年12月10日 (2004. 12. 10)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-63767 (P2001-63767)
 (32) 優先日 平成13年3月7日 (2001. 3. 7)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 000160522
 久光製薬株式会社
 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100092657
 弁理士 寺崎 史朗
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100139000
 弁理士 城戸 博兒
 (74) 代理人 100152191
 弁理士 池田 正人



最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体と、該支持体上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、

前記粘着基剤が、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有し、

前記アクリル系高分子がアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体であり、

前記ゴム系高分子がスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及びポリイソブチレンから選ばれる少なくとも1種であり、

前記薬物が塩基性薬物及びそれらの薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種である貼付剤。

【請求項 2】

前記薬剤が、ペルゴリド、ペルゴリドの薬理上許容される塩、オキシブチニン及びオキシブチニンの薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項 1 に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、貼付剤に関するものであり、詳しくは、粘着基剤としてアクリル系高分子と

ゴム系高分子とを用いる貼付剤に関するものである。

【0002】

背景技術

従来、薬物の投与方法としては錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用する経口投与方法が知られているが、近年、これらの薬物を貼付剤を用いて皮膚から投与する試みがなされている。貼付剤を用いる投与方法は、経口投与方法における問題点の解消に加えて、投与回数の減少、コンプライアンスの向上、投与及びその中止の容易さ等の利点を有することから、特に老人や小児の患者の治療における有用な薬物の投与方法として期待されている。

【0003】

ところで、正常皮膚の角質層は異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有しており、通常の貼付剤に用いられている基剤では配合された薬効成分の十分な経皮吸収が得られない場合が多い。また、角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物の透過性が著しく低い。そのため、貼付剤を用いて皮膚から薬物を投与する際には、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高めることが必要となる。

10

【0004】

そこで、種々の経皮吸収促進剤を含む吸収促進剤の組成や粘着剤成分の最適化が検討されている。特に貼付剤の粘着基剤に関しては、種々の（粘着性）高分子を配合し、製剤物性や最適な薬物溶解性を有するように設計することが重要であり、このような観点からアクリル系高分子、ゴム系高分子又はシリコン系高分子等の高分子材料が感圧性接着剤基剤として一般的に使用されている。

20

【0005】

これらの高分子材料はそれぞれ薬物経皮吸収性に対する特徴が異なる。例えば、比較的薬物の溶解度が低いゴム系高分子は、薬物の経皮吸収性は高いが、含有可能な薬物量に限りがあるので貼付中に薬物吸収速度の低下が起こりやすく、その結果、薬物血中濃度が低下して持続した効果が得られない場合がある（新薬と臨床、48、1015-1-24、1993）。また、ゴム系高分子は薬物の溶解度が低いので、経時的に製剤中での薬物結晶化が起こりやすく、十分な安定性が得られない場合がある。

【0006】

また、アクリル系高分子は、ゴム系高分子に比べて薬物の溶解性は高いものの薬物吸収が低い。そのため、アクリル系高分子を用いた貼付剤において、必要な薬物吸収を得るためには薬物の濃度を高める必要があるので、製剤の際に十分な製剤物性が得られなかったりコストが増大する場合がある。

30

【0007】

そこで、上記の高分子のそれぞれを用いた場合に起こる現象を回避すべく、複数の高分子が配合された粘着基剤を用いる方法が提案されている。

【0008】

例えば、特表平4-502719号公報には、酢酸ビニル／エチレンコポリマーとアクリル系高分子とのポリマー混合物、天然若しくは合成ゴム、並びに粘着性付与剤が配合された感圧接着性皮膚組成物が開示されている。また、特表平9-511987号公報には、アクリレート系高分子、ゴム、薬剤及び可溶性ポリビニルピロリドンを含む感圧性接着剤組成物が開示されている。

40

【0009】

発明の開示

しかしながら、上記従来の感圧性接着剤組成物を貼付剤の粘着基剤に用いた場合であっても、薬物の皮膚透過性は必ずしも十分とは言えず、薬物による十分な治療効果を得ることは非常に困難であった。また、可溶性ポリビニルピロリドンを用いた場合には、十分な粘着物性が得られにくくなり、さらにはその製造工程も煩雑になるなど製剤物性が不十分であった。

【0010】

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、薬物の皮膚透過性

50

と製剤物性との双方が十分に高く、薬物を皮膚から投与する際に薬物投与効果を十分に高水準で且つ安定的に得ることが可能な貼付剤を提供することを目的とする。

【0011】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、上記従来の感圧性接着剤組成物に含有されるアクリル系高分子の多くは架橋するための反応点としてその分子中にカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）や水酸基（ $-\text{OH}$ ）を有しており、このようなアクリル系高分子を用いた貼付剤において薬物の皮膚透過性と製剤物性とを両立することは非常に困難であり、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有する粘着基剤を用いることによって上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

10

【0012】

すなわち、本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備え、粘着基剤が、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有するものである。

【0013】

本発明の貼付剤においては、分子中にカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）及び水酸基（ $-\text{OH}$ ）を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有する粘着基剤を用いることによって、薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方が十分に高められるので、薬物を皮膚から投与したときの薬物投与効果を十分に高水準で且つ安定的に得ることが可能となる。

20

【0014】

本発明においては、アクリル系高分子が、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸ブチル、ジアセトンアクリルアミド又はテトラエチレングリコールジメタクリレートからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むポリアクリレートとポリメタクリル酸メチルとのブロック共重合体、アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1，6-ヘキサングリコール共重合体、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、並びにアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体からなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましく；

アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1，6-ヘキサングリコール共重合体及びアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体からなる群より選ばれる少なくとも1種であることがより好ましい。

30

【0015】

また、本発明においては、ゴム系高分子が、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、イソプレンゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、シリコンゴムからなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましく、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体及びポリイソブチレンからなる群より選ばれる少なくとも1種であることがより好ましい。

【0016】

また、本発明においては、アクリル系高分子が、アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1，6-ヘキサングリコール共重合体及びアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体からなる群より選ばれる少なくとも1種であり、ゴム系高分子がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体であることが特に好ましい。

40

【0017】

さらに、本発明においては、薬剤が、塩基性薬物及びそれらの薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましく、ペルゴリド、ペルゴリドの薬理上許容される塩、オキシブチニン及びオキシブチニンの薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1種であることがより好ましい。

【0018】

発明を実施するための最良の形態

50

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

【0019】

本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており粘着基剤及び薬物を含有する粘着剤層とを備える貼付剤であって、粘着基剤が、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有するものである。

【0020】

本発明の貼付剤に用いられる支持体としては、粘着剤層を支持し得るものであれば特に制限されず、伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。

10

【0021】

また、本発明にかかる支持体の厚みは特に制限されないが、厚みが5～1000 μ mの範囲内であることが好ましい。支持体の厚みが前記下限値未満であると貼付する際の作業容易性が低下する傾向にあり、他方、支持体の厚みが前記上限値を越えると貼付剤の製造工程において支持体又は貼付剤の切断が困難となるなど製造容易性が低下する傾向にある。

【0022】

本発明の貼付剤においては、上記の支持体上に、粘着基剤及び薬剤を含有する粘着剤層が配置される。ここで、本発明にかかる粘着基剤は、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子と、ゴム系高分子とを含有するものである。

20

【0023】

なお、本発明にかかる、分子中にカルボキシル基（カルボン酸基、 $-\text{COOH}$ ）及び水酸基（ $-\text{OH}$ ）を実質的に含有しないアクリル系高分子とは、その分子中に架橋の際の反応点となり得るカルボキシル基や水酸基を有さないアクリル系高分子をいう。このようなアクリル系高分子の好ましい例としては、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸ブチル、ジアセトンアクリルアミド又はテトラエチレングリコールジメタクリレートからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むポリアクリレートとポリメタクリル酸メチルとのブロック共重合体、

アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1, 6-ヘキサングリコール共重合体、

30

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、並びに

アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体

が挙げられる。また、分子中にカルボキシル基、水酸基を実質的に含有しないアクリル系高分子の商品例としては、ナショナルスターチ&ケミカル社から供給されるDUR-O-TAK 87-2097、DUR-O-TAK 87-4098等がある。これらの中でもアクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1, 6-ヘキサングリコール共重合体及び／又はアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体を用いると、薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方がより高められる傾向にあるのでより好ましい。これらのアクリル系高分子は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

40

【0024】

なお、上記のアクリル系高分子の製造工程において、原料モノマー中にカルボキシル基や水酸基を有するモノマーが不純物として微量存在したり、重合の際に熱劣化などの副反応が起こると、得られるアクリル系高分子中に不純物に由来するカルボキシル基や水酸基が導入される場合があるが、このようなアクリル系高分子は、本発明の貼付剤が有する十分に高い薬剤の皮膚透過性と十分に高い製剤物性とを損なわない限りにおいて、分子中にカルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子に包含されることとする。

【0025】

50

しかしながら、本発明にかかるアクリル系高分子中のカルボキシル基及び水酸基は、その製造工程における不純物の混入や熱劣化等の副反応に由来するものであってもできるだけ低減することが好ましい。

【0026】

本発明にかかるアクリル系高分子の配合量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として0.2～60重量%であることが好ましく、0.5～50重量%であることがより好ましく、1～40重量%であることがさらに好ましい。本発明にかかるアクリル系高分子の配合量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付剤の凝集力が不十分となる傾向にある。

【0027】

また、本発明にかかるゴム系高分子とは、天然又は合成の弾性ポリマーをいう。このようなゴム系高分子の好ましい例としては、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、イソプレンゴム、スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエンゴム、シリコンゴム等が挙げられる。中でも、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体又はポリイソブチレンを用いると、薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方がより高められる傾向にあるのでより好ましい。これらのゴム系高分子は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0028】

本発明にかかるゴム系高分子の配合量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として0.2～60重量%であることが好ましく、0.5～50重量%であることがより好ましく、1～40重量%であることが更に好ましい。ゴム系高分子の配合量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付剤の粘着力が不十分となる傾向にある。

【0029】

本発明にかかるアクリル系高分子とゴム系高分子との好ましい組み合わせとして下記(1)～(4)：

(1) アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸ブチル、ジアセトンアクリルアミド又はテトラエチレングリコールジメタクリレートからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むポリアクリレートとポリメタクリル酸メチルとのブロック共重合体と、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体との組み合わせ

(2) アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1,6-ヘキサングリコール共重合体と、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体との組み合わせ

(3) アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体との組み合わせ

(4) アミノアルキルメタアクリルコポリマーEと、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と、ポリイソブチレンとの組み合わせ

が挙げられる。これらの中でも、(1) アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体との組み合わせ、並びに(2) アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1,6-ヘキサングリコール共重合体と、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体との組み合わせは、薬物の皮膚浸透性と製剤物性との双方がより高水準で達成されるので特に好ましい。

【0030】

本発明にかかる粘着剤層においては、上記の粘着基剤に薬物が配合される。ここで、本発明において用いられる薬物としては特に制限されないが、具体的には、催眠・鎮静剤(塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン、フェノバルビタール、アモバルビタール等)、解熱消炎鎮痛剤(酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール、アセトアミノフェン、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、アスピリン、アルクロフェナク、ケトプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ペンタゾシン、インドメ

10

20

30

40

50

タシン、サリチル酸グリコール、アミノピリン、ロキソプロフェン等)、ステロイド系抗
 炎症剤(ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等)、興奮
 ・覚醒剤(塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等)、精神神経用剤(塩酸イ
 ミبران、ジアゼパム、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチ
 ン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸フルオキセチン、アルプラゾラム、ハロペリドール、
 クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、アモクサピン、マプロチリン、ミア
 ンセリン、セチプチリン、トラザドン、ロヘプラミン、ミルナシبران、デュロキセチン
 、ベンラフェキシン、塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、ジアゼパム、メプロバメー
 ト、エチゾラム等)、ホルモン剤(エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン
 、酢酸ノルエチステロン、酢酸メテロノン、テストステロン等)、局所麻酔剤(塩酸リド
 カイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロピトカイン等)
 、泌尿器用剤(塩酸オキシブチニン、塩酸タムスロシン、塩酸プロピペリン等)、骨格
 筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸ブリジノール、塩酸スキサメトニ
 ウム、等)、生殖器用剤(塩酸リトドリン、酒石酸メルアドリン)、抗てんかん剤(バル
 プロ酸ナトリウム、クロナゼパム、カルバマゼピン等)、自律神経用剤(塩化カルプロ
 ニウム、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等)、抗パーキンソン病剤(メシル酸ペ
 ルゴリド、メシル酸ブロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、
 塩酸ロピニロール、塩酸タリベキソール、カベルゴリン、ドロキシドパ、ピペリデン、塩
 酸セレギリン等)、利尿剤(ヒドロフルメチアジド、フロセミド等)、呼吸促進剤(塩酸
 ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等)、抗片頭痛剤(メシル酸ジヒドロエルゴ
 タミン、スマトリプタン、酒石酸エルゴタミン、塩酸フルナリジン、塩酸サイプロヘプタ
 ジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、マ
 レイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェニルピラリン、プロメタジン等)、気管支拡張
 剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、硫酸サルブタモール、塩酸クレンブテロ
 ール、臭化水素酸フェノテロール、硫酸テルブタリン、硫酸イソプレナリン、フマル酸ホ
 ルモテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩
 酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニコランジル
 等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、禁煙補助薬(ニコ
 チン等)、循環器用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、ニトレンジピン、ニソ
 ルジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸マ
 ニジピン、塩酸ベニジピン、マレイン酸エナラプリル、塩酸デモカプリル、アラセプリル
 、塩酸イミダプリル、シラザプリル、リシノプリル、カプトプリル、トランドラプリル、
 ペリンドプリルエルブミン、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、酒石酸メトプロロ
 ール、塩酸ベタキソロール、塩酸アロチノロール、塩酸セリプロロール、カルベジロール
 、塩酸カルテオロール、塩酸ベバントロール、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチ
 ル、ロサルタンカリウム、塩酸クロニジン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩
 酸アルブレノロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシチレン、ナドロール、ジソピラ
 ミド等)、抗悪性潰瘍剤(シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、塩酸
 プロカルバジン、ラニムスチン、塩酸イリノテカン、フルリジン等)、高脂血症剤(プラ
 バスタチン、シンバスタチン、ベザフィブレート、プロブコール等)、血糖降下剤(グリ
 ベンクラミド、クロルプロバミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール
 、塩酸ブホルミン)、消化性潰瘍治療剤(プログルミド、塩酸セトラキサート、スピゾフ
 ロン、シメチジン、臭化グリコピロニウム)、利胆剤(ウルソデスオキシコール酸、オサ
 ルミド等)、消化管運動改善剤(ドンペリドン、シサプリド等)、肝臓疾患用剤(チオブ
 ロニン等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、抗ウイル
 ス剤(アシクロビル等)、鎮痛剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、抗
 生剤(セファロリジン、セフジニル、セフボドキシムプロキセチル、セファクロル、クラ
 リスロマイシン、エリスロマイシン、メチルエリスロマイシン、硫酸カナマイシン、サイ
 クロセリン、テトラサイクリン、ベンジルペニシリンカリウム、プロピシリンカリウム、
 クロキサシンナトリウム、アンピシリンナトリウム、塩酸バカンピシリン、カルベニシリ

10

20

30

40

50

ンナトリウム、クロラムフェニコール、等)、習慣性中毒用剤(シアナミド等)、食欲抑制剤(マジンドール等)、化学療法剤(イソニアシド、エチオナミド、ピラジナミド等)、血液凝固促進剤(塩酸チクロピジン、ワルファリンカリウム)、抗アルツハイマー剤(フィゾスチグミン、塩酸ドネペジル、タクリン、アレコリン、キサノメリン等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤(塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸アザセトロン等)、痛風治療剤(コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等)、麻薬系の鎮痛剤(クエン酸フェンタニル、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン等)等、又はこれらの薬理上許容される無機塩若しくは有機塩が挙げられる。これらの薬物の中でも、塩基性薬物又はその薬理上許容される塩が好ましく、ペルゴリド、ペルゴリドの薬理上許容される塩、オキシブチニン、オキシブチニンの薬理上許容される塩がより好ましい。これらの薬物は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

10

【0031】

本発明にかかる薬物の配合量はその種類等によって適宜選択されるものであるが、粘着剤層に含有される化合物全量を基準として0.1~50重量%であることが好ましい。薬物の配合量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると皮膚刺激性が増加する傾向にある。

【0032】

また、本発明にかかる粘着剤層は、上記の粘着基剤及び薬物に加えて、有機酸類を更に含有することが好ましい。かかる有機酸類としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(酢酸、プロピオン酸、クエン酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等)、アルキルスルホン酸(メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等)、アルキルスルホン酸誘導体(N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸、コール酸誘導体(デヒドロコール酸等)、又はこれらの塩等が挙げられる。これらの有機酸類の中でも、モノカルボン酸類又はアルキルスルホン酸類が好ましく、酢酸が特に好ましい。これらの有機酸類は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

20

【0033】

本発明にかかる有機酸類の配合量は特に制限されないが、粘着剤層中に含まれる化合物全量を基準として0.01~20重量%であることが好ましく、0.1~15重量%であることがより好ましく、0.1~10重量%であることが更に好ましい。有機酸類の配合量が前記下限値未満であると、有機酸類の配合による薬物の皮膚透過性向上効果が不十分となり、他方、前記上限値を越えると皮膚刺激性が増加する傾向にある。

30

【0034】

本発明の貼付剤の粘着剤層は、上記の粘着基剤、薬物及び必要に応じて配合される有機酸類に加えて、吸収促進剤を含有してもよい。本発明にかかる吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物を用いることができ、具体的には、炭素数6~20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、又はエーテル類、芳香族有機酸、芳香族アルコール、芳香族有機酸エステル又はエーテル等が挙げられる。これらの化合物は飽和、不飽和のいずれであってもよく、また、直鎖状、分枝状、環状のいずれでもよい。さらに、本発明においては、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)、ポリソルベート系化合物(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系化合物(HCO系)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等を吸収促進剤として用いることができる。これらの吸収促進剤の中でも、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソス

40

50

テアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d1-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカプレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンがより好ましい。これらの吸収促進剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

10

【0035】

本発明にかかる吸収促進剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0.01~20重量%であることが好ましく、0.05~10重量%であることがより好ましく、0.1~5重量%であることが更に好ましい。吸収促進剤の配合量が前記下限値未満であると、吸収促進剤の配合による薬剤の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると、浮腫等の皮膚への刺激性が増加する傾向にある。

20

【0036】

また、本発明にかかる粘着剤層は可塑剤を更に含有してもよい。本発明において用いられる可塑剤としては、具体的には、石油系オイル（パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（ポリブテン、液状イソプレンゴム）、液状脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル等）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。これらの可塑剤の中でも、流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルが特に好ましい。これらの可塑剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

30

【0037】

本発明にかかる可塑剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として5~70重量%であることが好ましく、10~60重量%であることがより好ましく、10~50重量%であることが更に好ましい。可塑剤の配合量が前記下限値未満であると、可塑剤の配合による貼付剤の凝集力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると薬剤の皮膚透過性が不十分となる傾向にある。

40

【0038】

また、本発明にかかる粘着剤層は粘着性付与樹脂を含有してもよい。本発明において用いられる粘着性付与樹脂としては、具体的には、ロジン誘導体（ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP100（荒川化学工業社製）等）、脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンB-170（日本ゼオン社製）等）、テルペン樹

50

脂（クリアロンP-125（ヤスハラケミカル社製）等）、マレイン酸レジン等が挙げられるが、中でも、水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましく用いられる。

【0039】

本発明にかかる粘着性付与樹脂の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として5～70重量%であることが好ましく、5～60重量%であることがより好ましく、10～50重量%であることが更に好ましい。粘着性付与樹脂の配合量が前記下限値未満であると、粘着性付与樹脂の配合による貼付剤の粘着力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付剤を剥離する際の皮膚刺激性が増加する傾向にある。

10

【0040】

更に、本発明においては、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等を粘着剤層に配合することができる。本発明にかかる抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドロログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソールが好ましく；

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタンが好ましく；

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属又は金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルが好ましく；

20

紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体が好ましい。

【0041】

上記の抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤及び紫外線吸収剤の合計量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0～10重量%であることが好ましく、0～5重量%であることがより好ましく、0～2重量%であることが更に好ましい。

30

【0042】

上記したような組成を有する粘着剤層を支持体上に配置する方法は特に制限されないが、例えば、粘着基剤及び薬物、並びに必要に応じて添加される上記他の成分の混合物を熱融解させ、支持体に塗工することによって、本発明の貼付剤を得ることができる。また、本発明の貼付剤が粘着剤層上に離型紙を更に備える場合には、熱融解させた上記混合物を離型紙に塗工した後、塗工面上に支持体を張り合わせたり、熱融解させた上記混合物を支持体に塗工した後、塗工面上に剥離紙を張り合わせることにによって、本発明の貼付剤を得ることができる。更には、上記混合物を熱融解させる代わりに、上記混合物をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させた塗工液を用いることによっても、本発明の貼付剤を得ることができる。

40

【0043】

ここで、本発明の貼付剤は、1層の粘着剤層を備えるものであってもよく、また、薬物の皮膚透過性を損なわない限りにおいて2層以上の粘着剤層を備えるものであってもよい。

【0044】

また、本発明にかかる粘着剤層の膜厚は特に制限されないが、20～200 μm であることが好ましい。粘着剤層の膜厚が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付後に粘着剤が皮膚に付着したまま残存

50

してしまう現象（粘着剤残り）が起こりやすくなる傾向にある。

【0045】

さらに、本発明の貼付剤が離型紙を備える場合、かかる離型紙としては、具体的には、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が挙げられる。これらの剥離紙においては、粘着剤層と接触する側の面にシリコーン処理を施すと、貼付剤から離型紙を剥離する際の作業容易性が高められるので好ましい。

【0046】

〔実施例〕

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、以下の実施例において、特に断らない限り「%」は「重量%」を意味する。

【0047】

実施例 1

（貼付剤の作製）

セルトラリン、ピロチオデカン及び流動パラフィンに乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体、カルボキシ基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100、荒川化学工業社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0%

アクリル系高分子 10.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 32.0%

流動パラフィン 30.0%

ピロチオデカン 3.0%

セルトラリン 5.0%

を有する塗工液を調製した。

【0048】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0049】

（皮膚透過性試験）

得られた貼付剤を用いて、以下の手順に従って皮膚透過性試験を行った。

【0050】

先ず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター側層として、37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に、皮膚の角質層側に実施例1又は比較例1の貼付剤（共に製剤適用面積5cm²）を貼付し、レセプター層として生理食塩水を用いて5ml/hで2時間毎に24時間までレセプター溶液をサンプリングし、その流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から1時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態における皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度を求めた。得られた結果を表1に示す。

【0051】

（製剤物性試験）

得られた貼付剤について、プローブタックテスター及びピール試験機により粘着力を、クリープ測定機により凝集力をそれぞれ測定し、以下の基準：

A：粘着力、凝集力共に十分である

B：粘着力、凝集力の少なくとも一方が不十分である

に基づいて製剤物性を評価した。得られた結果を表1に示す。

【0052】

10

20

30

40

50

比較例 1

実施例 1 で用いたアクリル系高分子の代わりにカルボキシル基を有するアクリル系高分子（アクリル酸－２－エチルヘキシル・酢酸ビニル・メタクリル酸共重合体）を用いたこと以外は実施例 1 と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 1 に示す。

【0053】

【表 1】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例 1	20.3	A
比較例 1	8.4	A

10

【0054】

実施例 2－1

塩酸セルトラリン、ピロチオデカン、酢酸ナトリウム、酢酸及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、ポリイソブチレン、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸－２－エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体）、水添ロジンエステル（エステルガム H、荒川化学工業社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

ポリイソブチレン 20.0%

アクリル系高分子 10.0%

水添ロジンエステル 28.0%

流動パラフィン 28.0%

ピロチオデカン 3.0%

酢酸ナトリウム 3.0%

酢酸 3.0%

塩酸セルトラリン 5.0%

を有する塗工液を調製した。

【0055】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0056】

得られた貼付剤について、実施例 1 と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 2 に示す。

【0057】

実施例 2－2

実施例 2－1 におけるポリイソブチレンの代わりにスチレン－イソブレン－スチレンブロック共重合体を用いたこと以外は実施例 2－1 と同様にして貼付剤を作製した。

【0058】

得られた貼付剤について、実施例 1 と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 2 に示す。

【0059】

比較例 2

ポリイソブチレンを用いなかったこと以外は実施例 2－1 と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 2 に示す。

【0060】

【表 2】

20

30

40

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例2-1	15.4	A
実施例2-2	18.8	A
比較例2	5.0	B

【0061】

実施例3

メシル酸ペルゴリド、グリセリンモノカプリレート、酢酸ナトリウム、酢酸及び流動パラフィンを取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、カルボキシ基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（DURO-TAK 87-4098、ナショナルスターチ&ケミカル社製）、脂肪族炭化水素樹脂（クイントン B170、日本ゼオン社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 10.0%

アクリル系高分子 25.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 33.0%

流動パラフィン 18.0%

グリセリンモノカプリレート 5.0%

酢酸ナトリウム 3.0%

酢酸 3.0%

メシル酸ペルゴリド 3.0%

を有する塗工液を調製した。

【0062】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0063】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表3に示す。

【0064】

比較例3

実施例3で用いたアクリル系高分子の代わりに水酸基を有するアクリル系高分子（DURO-TAK 87-2287、ナショナルスターチ&ケミカル社製）を用いたこと以外は実施例3と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表3に示す。

【0065】

【表3】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例3	3.7	A
比較例3	0.3	A

【0066】

実施例4-1

メシル酸ペルゴリド、ピロチオデカン、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、カルボキシ基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1,6-ヘキサングリコール共重合体）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100、荒川

化学工業社製)、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体 12.0%

ポリイソブチレン 15.0%

アクリル系高分子 27.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0%

流動パラフィン 18.0%

ピロチオデカン 2.0%

酢酸ナトリウム 3.0%

メチル酸ペルゴリド 3.0%

を有する塗工液を調製した。

10

【0067】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0068】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表4に示す。

【0069】

実施例4-2

スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体を用いなかったこと以外は実施例4-1と同様にして貼付剤を作製した。

20

【0070】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表4に示す。

【0071】

比較例4

スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体及びポリイソブチレンを用いなかったこと以外は実施例4と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表4に示す。

【0072】

30

【表4】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例4-1	1.7	A
実施例4-2	2.2	A
比較例4	0.4	A

【0073】

実施例5

プロカテロール、ピロチオデカン、酢酸ナトリウム、酢酸及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体、カルボキシ基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体）、テルペン樹脂（クリアロンP-125、ヤスハラケミカル社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

40

スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体 20.0%

アクリル系高分子 18.0%

テルペン樹脂 21.0%

流動パラフィン 27.0%

ピロチオデカン 3.0%

酢酸ナトリウム 2.0%

50

酢酸 4.0 %
 プロカテロール 5.0 %
 を有する塗工液を調製した。

【0074】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0075】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表5に示す。

【0076】

比較例5

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を用いなかったこと以外は実施例5と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表5に示す。

【0077】

【表5】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例5	3.0	A
比較例5	0.8	B

【0078】

実施例6

塩酸プロカテロール、ラウリルアルコール、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル・Nービニルー2ーピロリドン・ジメタクリル酸ー1, 6ーヘキサングリコール共重合体）、水添ロジンエステル（KE-311、荒川化学工業社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 22.0 %

アクリル系高分子 18.0 %

水添ロジンエステル 25.0 %

流動パラフィン 24.0 %

ラウリルアルコール 3.0 %

酢酸ナトリウム 3.0 %

塩酸プロカテロール 5.0 %

を有する塗工液を調製した。

【0079】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0080】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表6に示す。

【0081】

比較例6

アクリル系高分子を用いなかったこと以外は実施例6と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表6に示す。

【0082】

【表6】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例6	1.9	A
比較例6	0.9	B

【0083】

実施例7

塩酸オキシブチニン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（DURO-TAK87-4098、ナショナルスターチ&ケミカル社製）、テルペン樹脂（クリアロンP-125、ヤスハラケミカル社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 19.0%

アクリル系高分子 12.0%

テルペン樹脂 29.0%

流動パラフィン 25.0%

ポリオキシエチレンラウリルエーテル 3.0%

酢酸ナトリウム 2.0%

塩酸オキシブチニン 10.0%

を有する塗工液を調製した。

【0084】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0085】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表7に示す。

【0086】

比較例7

実施例7で用いたアクリル系高分子の代わりにカルボキシル基を有するアクリル系高分子（DURO-TAK87-2852、ナショナルスターチ&ケミカル社製）を用いたこと以外は実施例7と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表7に示す。

【0087】

【表7】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例7	17.6	A
比較例7	6.8	A

【0088】

実施例8

塩酸オキシブチニン、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸

ビニル共重合体)、脂環族飽和炭化水素樹脂(アルコンP-100、荒川化学工業社製)

、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体 20.0%

アクリル系高分子 3.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 39.0%

流動パラフィン 25.0%

酢酸ナトリウム 3.0%

塩酸オキシブチニン 10.0%

を有する塗工液を調製した。

【0089】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0090】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表8に示す。

【0091】

比較例8

実施例8で用いたアクリル系高分子の代わりに水酸基を有するアクリル系高分子(アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・メタクリル酸ヒドロキシエステル共重合体)を用いたこと以外は実施例8と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表8に示す。

【0092】

【表8】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例8	20.0	A
比較例8	7.4	A

【0093】

実施例9

塩酸オンダンセトロン、ソルビタンモノラウレート、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、カルボキシ基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子(アクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体)、テルペン樹脂(クリアロンP-125、ヤスハラケミカル社製)、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体 18.0%

ポリイソブチレン 8%

アクリル系高分子 14.0%

テルペン樹脂 25.0%

流動パラフィン 25.0%

ソルビタンモノラウレート 3.0%

酢酸ナトリウム 2.0%

塩酸オンダンセトロン 5.0%

を有する塗工液を調製した。

【0094】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り

合わせて目的の貼付剤を得た。

【0095】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表9に示す。

【0096】

比較例9

アクリル系高分子を用いなかったこと以外は実施例9と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表9に示す。

【0097】

【表9】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例9	38.5	A
比較例9	21.1	B

【0098】

実施例10

オンドанセトロン、乳酸及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1, 6-ヘキサングリコール共重合体）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-100、荒川化学工業社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 22.0%

アクリル系高分子 20.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 31.0%

流動パラフィン 19.0%

乳酸 3.0%

オンドанセトロン 5.0%

を有する塗工液を調製した。

【0099】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0100】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表10に示す。

【0101】

比較例10

アクリル系高分子を用いなかったこと以外は実施例10と同様にして、貼付剤を作製し、皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表10に示す。

【0102】

【表10】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例10	25.1	A
比較例10	19.8	B

10

20

30

40

50

【0103】

実施例 11-1

塩酸オキシブチニン、クエン酸、酢酸ナトリウム及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないアクリル系高分子（アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E）、脂肪族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100、荒川化学工業社製）、酢酸エチル及びトルエンからなる混合液に加えて、以下に示す組成：

スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体 19.5%

アクリル系高分子 4.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 24.0%

流動パラフィン 35.0%

クエン酸 1.5%

酢酸ナトリウム 6.0%

塩酸オキシブチニン 10.0%

を有する塗工液を調製した。

【0104】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗工し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜し、更に粘着剤層にポリエチレンテレフタレート製支持体を張り合わせて目的の貼付剤を得た。

【0105】

得られた貼付剤について、実施例 1 と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 11 に示す。

【0106】

実施例 11-2

以下に示す組成：

スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体 15.5%

ポリイソブチレン 4.0%

アクリル系高分子 4.0%

脂環族飽和炭化水素樹脂 24.0%

流動パラフィン 35.0%

クエン酸 1.5%

酢酸ナトリウム 6.0%

塩酸オキシブチニン 10.0%

を有する塗工液を用いたこと以外は実施例 11-1 と同様にして貼付剤を作製した。

【0107】

得られた貼付剤について、実施例 1 と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 11 に示す。

【0108】

実施例 11-3

アクリル系高分子として、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E の代わりにアクリル酸-2-エチルヘキシル・N-ビニル-2-ピロリドン・ジメタクリル酸-1, 6-ヘキサングリコール共重合体を用いたこと以外は実施例 11-1 と同様にして貼付剤を作製した。

【0109】

得られた貼付剤について、実施例 1 と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表 11 に示す。

【0110】

実施例 11-4

アクリル系高分子として、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E の代わりにアクリル酸-2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体を用いたこと以外は実施例 11-1

10

20

30

40

50

と同様にして貼付剤を作製した。

【0111】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表11に示す。

【0112】

比較例11

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体を用いなかったこと以外は実施例11-1と同様にして貼付剤を作製した。

【0113】

得られた貼付剤について、実施例1と同様にして皮膚透過性試験、製剤物性試験を行った。得られた結果を表11に示す。

【0114】

【表11】

	皮膚透過速度 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]	製剤物性
実施例11-1	11.3	A
実施例11-2	17.7	A
実施例11-3	22.5	A
実施例11-4	24.2	A
比較例11	4.9	B

【0115】

表1～11に示したように、実施例1～11-4の貼付剤はいずれも皮膚透過性と製剤物性との双方が十分に高いものであることが確認された。

【0116】

産業上の利用可能性

以上説明した通り、本発明の貼付剤においては、薬物の皮膚透過性と製剤物性との双方が十分に高いので、薬物を皮膚から投与する際に薬物投与効果を十分に高水準で且つ安定的に得ることが可能となる。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16

(72)発明者 立石 哲郎
茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内
(72)発明者 寺原 孝明
茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内
(72)発明者 肥後 成人
茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 特開平09-301854 (JP, A)
特開2001-048783 (JP, A)
特開平11-152224 (JP, A)
特開平06-145052 (JP, A)
特開平06-009379 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/70
A61K 47/00
A61K 31/00